

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-146981

(43)Date of publication of application : 21.05.2003

(51)Int.Cl. C07D311/72
// C07B 61/00

(21)Application number : 2001-348619 (71)Applicant : MITSUBISHI GAS CHEM CO INC

(22)Date of filing : 14.11.2001 (72)Inventor : TAMURA YUTAKA

(54) METHOD FOR PRODUCING 6-HYDROXY-2,5,7,8- TETRAMETHYLCUMARONE-2-CARBOXYLIC ACID ESTER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylcumarone-2-carboxylic acid ester, useful as a production intermediate material or the like for an agrochemical or a medicine.

SOLUTION: This method for producing 6-hydroxy-2,5,7,8- tetramethylcumarone-2-carboxylic acid ester in one step reaction in a good yield is provided by performing a reaction of 1,4-dihydroxy-2,3,5- trimethylbenzene, formaldehyde and a methacrylic acid ester in the presence of an organic acid.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-146981

(P2003-146981A)

(43) 公開日 平成15年5月21日(2003.5.21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーム(参考)
C 0 7 D 311/72	1 0 1	C 0 7 D 311/72	1 0 1 4 C 0 6 2
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0 4 H 0 3 9

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願2001-348619(P2001-348619)

(22) 出願日 平成13年11月14日(2001.11.14)

(71) 出願人 000004466

三菱瓦斯化学株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目6番2号

(72) 発明者 田村 豊

新潟県新潟市太夫浜新割182番地 三菱瓦斯化学株式会社新潟研究所内

(74) 代理人 10011/891

弁理士 永井 隆

Fターム(参考) 4C062 FF63

4H039 CA42 CH40

(54) 【発明の名称】 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 農薬または医薬品の製造中間体等として有用な、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの製造法。

【解決手段】 1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、ホルムアルデヒド及びメタアクリル酸エステルを、有機酸の存在下に反応させる。

【効果】 一段の反応で収率よく製造できる。

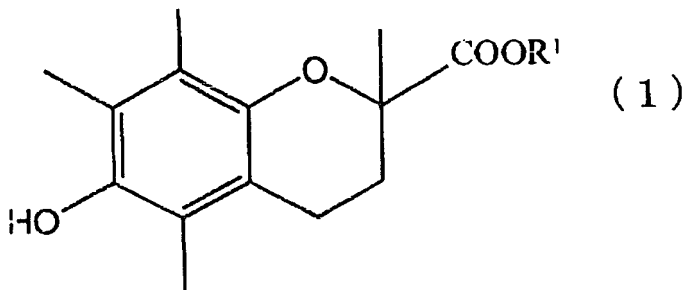
(2) 003-146981 (P2003-146981A)

【特許請求の範囲】

【請求項1】1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、ホルムアルデヒド及びメタアクリル酸の低級アルキルエステルを、有機酸の存在下に反応させ

ることを特徴とする、一般式(1)で示される6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの製造方法。

【化1】



ただし、一般式(1)中のR¹は低級アルキル基である。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、一般式(1)で示される6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの製造法に関する。6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルは、生化学的に不斉加水分解して対応する光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を製造する原料であり、各種工業薬品、農薬、および医薬品の製造中間体として重要な物質である。

【0002】

【従来の技術】従来、クロマン化合物を製造する方法として、(1)フェノール類、ホルムアルデヒド類及び不飽和化合物を炭化水素またはハロゲン化芳香族化合物溶媒中、無触媒下、160℃～250℃で反応させてクロマン化合物を得る方法(特開昭60-92283号公報)、(2)フェノール化合物、ホルムアルデヒド類及び不飽和化合物を第2級アミン及び酸の存在下に反応させてクロマン化合物を得る方法(特開平7-97380号公報)がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、本発明者らの検討によれば、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの製造のために、上記(1)の方法及び(2)の方法を適用

するのは、該エステルの収率が低いという問題点があることが判明した。本発明は、このような従来技術の問題点を解決しようとするものであり、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを収率よく、工業的に簡便に製造することを目的とする。

【0004】

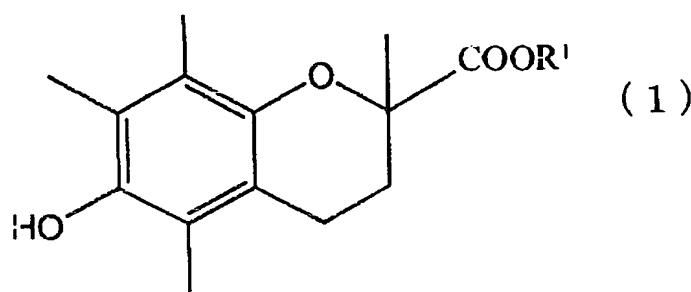
【課題を解決するための手段】本発明者は、光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造原料である6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの製造法に関して鋭意検討を行った結果、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、ホルムアルデヒド及びメタアクリル酸エステルという比較的安価で入手容易な原料を用い、これを有機酸の存在下に反応させて一般式(1)で示される6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを製造する本発明に到達した。

【0005】即ち、本発明は1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、ホルムアルデヒド及びメタアクリル酸エステルを有機酸の存在下に反応させて一般式(1)で示される6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを生成せしめることを特徴とする、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの製造方法に関する。

【0006】

【化2】

(3) 003-146981 (P2003-146981A)



ただし、一般式(1)中のR¹は低級アルキル基(炭素数1~4)である。

【0007】以下、本発明について詳述する。本発明に用いられるホルムアルデヒドとは、ホルマリン水溶液のほか、パラホルムアルデヒドのような直鎖状重合体、あるいはトリオキサン、テトラオキサンのような環状アセタールオリゴマーなどをさす。好ましくは、パラホルムアルデヒドあるいはトリオキサンに例示される、水分含有量の低いホルムアルデヒド化合物である。

【0008】本発明において用いられるメタアクリル酸の低級アルキルエステル(以下、単にメタアクリル酸エステルと言うことがある。)は、メタアクリル酸と炭素数1~4の低級アルコールがエステル結合した構造からなる不飽和エステルである。その具体例としては、メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸エチルを挙げることができる。

【0009】本発明においては、有機酸が触媒として用いられる。好ましい有機酸は、飽和脂肪酸であり、その具体例として酢酸、プロピオン酸、酪酸を挙げることができる。本発明の触媒としては、有機酸のみを使用し、アミン類は使用しない。

【0010】本発明においては、有機酸の存在により、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの生成速度が増加する。一方、アミン類が存在すると、原料の1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼンがキノン化合物に転化する副反応が起こり、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの収量が低下するので、アミン類の存在は好ましくない。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の反応は、1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン、ホルムアルデヒド、メタアクリル酸エステル及び有機酸を混合し、加熱することで達成される。

【0012】ホルムアルデヒドの使用量比率は、原料の1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン1モルに対してホルムアルデヒド1~5モルの範囲が好ましく、1~3モルの範囲がより好ましい。

【0013】メタアクリル酸エステルの使用量比率は、

原料の1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン1モルに対して1~10モルの範囲が好ましく、2~7モルの範囲がより好ましい。

【0014】有機酸の使用量比率は、原料の1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン1モルに対して0.05~1モルの範囲が好ましく、0.1~0.7モルの範囲がより好ましい。

【0015】本発明の反応は、溶媒を用いなくても実施することができるが、トルエン、キシレン等の炭化水素またはハロゲン化炭化水素等の非プロトン性溶媒を使用してもよい。反応は、アミン類を用いなくて実施される。反応前及び反応に伴って存在する水は、反応の進行と並行して、または反応後、蒸発により除去してもよい。

【0016】反応温度は、通常は100℃~250℃、好適には130℃~200℃である。反応時間は、反応温度により異なるが、通常は0.5~6時間である。反応で生成した6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルは、例えば、反応混合物にメタノールを加えて結晶として析出させて得ることができる。

【0017】以下、本発明を実施例によってさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0018】

【実施例】実施例1(有機酸触媒)

1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン1.0g(6.6mM)、パラホルムアルデヒド0.4g(13.2mM)、メタアクリル酸メチル3.3g(32.9mM)および酢酸0.2g(3.3mM)を攪拌機付きのステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密封して180℃で3時間、強く攪拌しながら反応させた。反応終了後、反応混合物にメタノールを加えて晶析を行うと、白色粉末状の6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルが1.0g(4mM)得られた。1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼンを基準とする収率は60.6mol%であった。

【0019】実施例2(有機酸触媒)

1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼ

(4) 003-146981 (P2003-146981A)

ン1.0g(6.6mM)、パラホルムアルデヒド0.4g(13.2mM)、メタアクリル酸メチル3.3g(32.9mM)および酢酸0.2g(3.3mM)を攪拌機付きのステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密封して130℃で3時間、強く攪拌しながら反応させた。反応終了後、反応混合物にメタノールを加えて晶析を行うと、白色粉末状の6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルが0.68g(2.72mM)得られた。1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼンを基準とする収率は41.2モル%であった。

【0020】比較例1(無触媒)

1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン1.0g(6.6mM)、パラホルムアルデヒド0.4g(13.2mM)、メタアクリル酸メチル3.3g(32.9mM)を攪拌機付きのステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密封して130℃で3時間、強く攪拌しながら反応させた。反応終了後、反応混合物にメタノールを加えて晶析を行うと、白色粉末状の6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルが0.08g(0.32mM)得られた。1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼ

ンを基準とする収率は4.8モル%であった。

【0021】比較例2(有機酸+アミン触媒)

1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼン1.0g(6.6mM)、パラホルムアルデヒド0.4g(13.2mM)、メタアクリル酸メチル3.3g(32.9mM)、酢酸0.2g(3.3mM)およびジブチルアミン0.1g(0.66mM)を攪拌機付きのステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密封して180℃で3時間、強く攪拌しながら反応させた。反応終了後、反応混合物にメタノールを加えて晶析を行うと、白色粉末状の6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルが0.12g(0.48mM)得られた。1,4-ジヒドロキシ-2,3,5-トリメチルベンゼンを基準とする収率は7.3モル%であった。

【0022】

【発明の効果】各種工業薬品、農薬および医薬品の製造中間体として非常に有用な、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを、一段の反応で収率よく工業的に簡便に製造することができる。

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 December 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/92249 A2(51) International Patent Classification⁷: **C07D 311/00**Bay, CA 94019 (US). **BUTKE, Greg** [US/US]; Painesville, OH (US). **JACOBSEN, Barry** [US/US]; Painesville, OH (US). **WALKER, Derrick** [US/US]; Summit, NJ (US).(21) International Application Number: **PCT/US01/18016**(22) International Filing Date: **1 June 2001 (01.06.2001)**(74) Agent: **DELANEY, Karoline, A.**; Knobbe, Martens, Olson & Bear, LLP, 620 Newport Center Drive, 16th Floor, Newport Beach, CA 92660 (US).(25) Filing Language: **English**(26) Publication Language: **English**

(30) Priority Data:

60/208,842	2 June 2000 (02.06.2000)	US
60/208,843	2 June 2000 (02.06.2000)	US
60/208,590	2 June 2000 (02.06.2000)	US
60/208,589	2 June 2000 (02.06.2000)	US
60/208,764	2 June 2000 (02.06.2000)	US
60/208,770	2 June 2000 (02.06.2000)	US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (*for all designated States except US*): **COR THERAPEUTICS, INC.** [US/US]; 256 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **KANTER, James** [CA/US]; 132 Rosaflora Circle, South San Francisco, CA 94080 (US). **MARLOWE, Charles** [US/US]; 636 California Way, Redwood City, CA 94080 (US). **MULLINS, John, J., G.** [US/US]; 3055 Gough Street, #102, San Francisco, CA 94123 (US). **PANDEY, Anjali** [US/US]; 4506 Armians Avenue, Fremont, CA 94555 (US). **SCARBOROUGH, Robert** [US/US]; 22 Greenbrier Court, Half Moon

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report**For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*(54) Title: **CHIRAL AND ACHIRAL SYNTHESIS OF 2-ACYL SUBSTITUTED CHROMANES AND THEIR DERIVATIVES**

(57) Abstract: Disclosed are processes for producing a (2S) or (2R) 4-oxo-chroman-2-yl acyl compounds and chroman-2-yl acyl compounds, esters or amides thereof as well as derivatives thereof. Such processes may involve chiral synthesis or achiral synthesis, preferably coupled with a resolution procedure. Such compounds, particularly (2S) or (2R) acetic acid esters, are useful intermediates for producing platelet aggregation inhibitors and/or are themselves potent platelet aggregation inhibitors. Further disclosed are processes for making derivatives of such substantially pure, or enhanced compositions of single (2R) or (2S) enantiomer intermediates or processes for producing final products or salts from such desired enantiomers.

WO 01/92249 A2

WO 01/92249

PCT/US01/18016

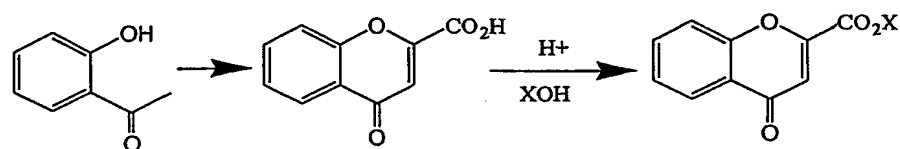
CHIRAL AND ACHIRAL SYNTHESIS OF 2-ACYL SUBSTITUTED CHROMANES AND THEIR DERIVATIVES

Field of the Invention

This invention relates to novel processes for producing racemic or enantiomerically enriched or substantially pure 2-acyl substituted chromone compounds, 2-acyl substituted chromane compounds and their corresponding bicyclic sulfur analogs, which are intermediates for producing platelet aggregation inhibitors and/or are themselves potent platelet aggregation inhibitors.

Background of the Invention

The production of 2-acyl-4-oxo-chromenes by ring closure or substituted benzene ring structures are well known in the art. One known initial process step for the production of 4-oxochromene-2-carboxylic acid, or derivatives of such acids including acid halides or esters, uses 2-hydroxy-acetophenone compounds as starting materials. (See e.g., J. Med. Chem., Vol. 15, No. 8, 1972.) The reaction scheme to produce the 2-carboxylic acid and esters is as follows:



where X is ethyl, for example. The acid can be converted to an acyl halide, such as acyl chloride, instead of the ethyl ester by reacting it with SOCl₂, for example. A further reaction of the acyl chloride with NH₃ can be used to produce the carboxamide.

The above chromene-derivative compounds have been reported as useful intermediates for the production of compounds wherein the phenyl ring of the chromene ring structure is further substituted by a benzoylamino derivative to produce antidepressants. See, for example, U.S. Patent 5,659,051.

Further, when the production of a 2-chroman-2-yl acetic acid compound racemic starting material is desired, such can be accomplished by hydrogenation of a coumarin derivative with a reducing agent under standard reduction conditions or via hydrogenation conditions by using standard catalysts selected from the group comprising diisoamylborane, lithium tri-butoxyaluminumhydride, lithium triethylborohydride, lithium trimethoxyaluminum hydride, sodium borohydride, H₂/Pd/C, and the like. Such catalysts and procedures may be utilized to hydrogenate the double bond in the lactone ring and/or replace the keto group with a hydroxyl group. In a preferred aspect lithium tri-butoxyaluminumhydride, LiAlH₄, or diisoamylborane (DIABO) may be used as part of such a process step to reduce the two position keto group to a hydroxyl group.

The hydroxyl group may then be replaced by an acetic acid side chain by a standard chain extension/replacement reaction of the alcohol intermediate. For example,

WO 01/92249

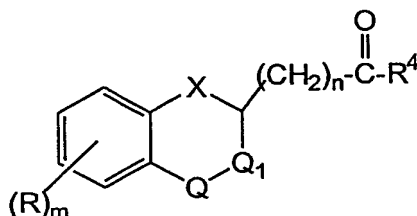
PCT/US01/18016

reaction of the alcohol intermediate with chloroacetate under basic conditions in the presence of pyridine will result in an acetic acid side chain in the two position.

Summary of the Invention

The present invention relates to novel processes for producing achiral bicyclic intermediates or intermediates which are a substantially pure single enantiomer or a composition substantially enriched in a single enantiomer of chromans substituted at the 2-position with C₁-C₈-acyl (branched and straight-chained) groups, such as 2-carboxylic acid compounds, chroman-2-yl acetic acid and propanoic acid, as well as other derivatives and sulfur analogs thereof, such as esters, which are intermediates for producing therapeutic agents, or are themselves therapeutic agents, for disease states in mammals that have disorders caused by or impacted by platelet dependent narrowing of the blood supply.

In accordance with one preferred embodiment, there is provided a process for making a bicyclic compound, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, according to the following formula:



wherein:

n is 0 to 6;

X is O or S;

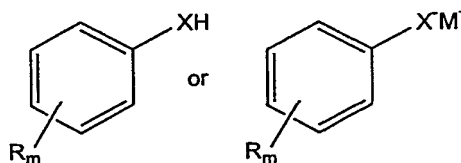
m is 0 to 4;

R are independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, lower alkenyl, hydroxy, thio, amino, substituted amino, nitro, halo, and CF₃;

R⁴ is selected from the group consisting of hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, halogen, amino, and substituted amino, and

each of Q and Q₁ are independently selected from the -C(-R², -R³)-, wherein each of R² and R³ is independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, alkenyl, hydroxy, thio, nitro, halo, and CF₃, or R² and/or R³ together with the carbon to which it is attached form a carbonyl group. The method comprises (a) and (b):

(a) combining a first compound having the formula:



wherein M⁺ is a metal ion; with a second compound having the formula R⁴-Q-Q₁-CH(Z)-(CH₂)_n-C(=O)-R¹ wherein Z is halo or OH,